Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. P. Göbel

PLASMARENINAKTIVITÄT, ALDOSTERON UND DESOXYCORTICOSTERON BEI PRIMÄRER HYPERTONIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MARTIN HARTLIEB
aus Neuffen

1978

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität Tübingen
Kommissarische Leitung: Professor Dr. P. Göbel

PLASMARENINAKTIVITÄT, ALDOSTERON UND DESOXYCORTICOSTERON BEI PRIMÄRER HYPERTONIE

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
MARTIN HARTLIEB
aus Neuffen

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.-E. Hoffmeister

Berichterstatter: Professor Dr. R. Rössler

(Professor Dr. P. Göbel)

FOTO - SCHNELLDRUCK Hans - Joachim Köhler - 74 TÜBINGEN - Neue Strasse 11

Inhaltsverzeichnis

==========

1. Einleitung

2. Methodik

2.1 Krankengut

2.2 Funktionsteste

2.2.a) ACTH

2.2.b) AT-II

2.3 Methodik der PRA-Bestimmung

2.4 Statistische Berechnung

3. Ergebnisse

3.1 Primäre Hypertonie

3.1.a) Unterteilung durch die PRA und Häufigkeitsverteilung für Renin

3.1.b) Vergleich der Hormonkonzentrationen bei primärer Hypertonie

3.1.c) Altersabhängigkeit der untersuchten Hormone bei primärer Hypertonie

3.1.d) Natriumausscheidung bei primärer Hypertonie

3.1.e) Mittelwerte der untersuchten Hormone

3.2 Funktionsteste

3.2.a) ACTH

3.2.b) AT-II

3.3 Renin-, DOC- und Aldosteron-Normalwerte

4. Diskussion

4.1 Primäre Hypertonie

4.2 Funktionsteste

4.2.a) ACTH

4.2.b) AT-II

5. Zusammenfassung

6. Literaturverzeichnis

1. Einleitung

Renin ist ein proteolytisches Enzym, das im juxtaglomerulären Apparat der Niere gebildet, gespeichert und ausgeschüttet wird. Direkt nachweisen läßt es sich in Cytoplasmagranula von modifizierten glatten Muskelzellen des Vas afferens am Glomerulumgefäßpol (12).

Renin hat selbst keine definierte physiologische Wirkung auf den Organismus. Im Blut spaltet es aus Angiotensinogen das Dekapeptid Angiotensin-I (AT-I) ab, daraus entsteht durch Converting-Enzyme im Serum das Oktapeptid Angiotensin-II (AT-II).
AT-II stimuliert die Aldosteronsekretion, daneben hat es direkte und über das ZNS indirekte (2) vasokonstriktorische Wirkung.
Für die Reninregulation haben Blutdruck, Blutvolumen und Natrium-, Kalium- und Chlor-Ionen den größten Einfluß. Erniedrigter Druck und vermindertes Volumen steigern die Reninsekretion. Über die Wirkung von NaCl auf die Macula densa gibt es gegensätzliche Ansichten: einige Autoren (10) nehmen an, daß eine Erniedrigung der NaCl-Konzentration zu vermehrter Reninausschüttung führt, andere (28) meinen, daß eine Erhöhung der NaCl-Konzentration zu gesteigerter Reninproduktion führt. Stimulation des vegetativen Nervensystems (13) erhöht den Reninspiegel im Plasma, ebenso eine

Erniedrigung der Kalium-Konzentration (24).
AT-II wirkt direkt suppressorisch auf die Reninfreisetzung (4).

Aldosteron wird in der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde gebildet. Hier erfolgt der Aufbau aus dem Cholesterin. Die Synthesekette führt über Pregnenolon, Progesteron, 11-Desoxycorticosteron, Corticosteron und 18-Hydroxycorticosteron zum Aldosteron.
Aldosteron wirkt vor allem an der Zellmembran der Niere, wo es die Natriumrückresorption an den Tubulusepithelien fördert im Austausch gegen Kalium- und Wasserstoffionen.
Die Plasmakonzentrationen von Natrium, Kalium, AT-II und ACTH sind für die Aldosteronsekretion von Bedeutung. Diese Faktoren wirken direkt auf die Nebenniere, wobei eine Erhöhung der ACTH-, AT-II, und Kaliumionenkonzentration eine vermehrte Ausschüttung, eine Erhöhung der Natriumkonzentration jedoch eine verminderte Sekretion des Aldosterons bewirkt (5, 6).

Desoxycorticosteron (DOC) ist ein Zwischenprodukt auf dem Syntheseweg von Progesteron zu Aldosteron und Cortisol in der Nebennierenrinde. Normalerweise wird es in kleinen Mengen in der Zona fasciculata, in sehr geringen Konzentrationen in der Zona glomerulosa ausgeschieden.
DOC hat mineralocorticoide Eigenschafen (25), wobei seine Wirkung auf Natrium zwanzigmal kleiner und auf Kalium

fünfmal kleiner sein soll als die von Aldosteron.
Die DOC-Sekretion ist von ACTH abhängig. Erhöhrter ACTH-Spiegel steigert die DOC-Ausschüttung (23).
Während AT-II normalerweise keine Wirkung auf DOC hat, steigert beim Hypopituitarismus AT-II die DOC-Sekretion (23).

Bei der primären (essentiellen) Hypertonie werden immer noch viele Möglichkeiten der Entstehung diskutiert. Manche Autoren messen unter anderem dem Renin-Angiotensin-System eine gewisse Bedeutung in der Genese zu, besitzt doch dieses System die Fähigkeit, in die normale Blutdruckregulation, zum Beispiel beim akuten Blutverlust, einzugreifen.
Auch bei pathologischen Veränderungen der Nierendurchblutung ist das Renin-Angiotensin-System für den renalen Hochdruck verantwortlich. Die primären Hypertoniker werden durch die Höhe ihrer Plasmareninaktivität (PRA) in zwei Gruppen, Normal-Renin-Hypertoniker (N.R.H.) und Low-Renin-Hypertoniker (L.R.H.) eingeteilt.
Ungefähr 30 % aller Kranken mit primärer Hypertonie sind L.R.H. (9), sie zeigen eine erniedrigte PRA, normales oder erniedrigtes Aldosteron (9, 21) und eine verminderte Reaktion des Renin-Angiotensin-Systems auf exogene Stimuli (14), wie Z.B. kochsalzarme Diät.
Einige Forschergruppen sahen bei Low-Renin-Hypertonikern eine DOC-Überproduktion (7, 27), wieder andere vermuten die vermehrte Sekretion eines noch unbekannten Mineralo-

corticoids.

In dieser Arbeit wurden bei Patienten mit primärer Hypertonie Renin-Aktivität, Aldosteron-Konzentration und DOC-Konzentration im Plasma sowie die Natrium-Ausscheidung während 24 Std. im Urin bestimmt.
Bei ausgewählten Kranken wurden die Hormon-Konzentrationen nach ACTH- und Angiotensin-II-Gaben untersucht.

2. Methodik

2.1 Krankengut

65 Kranke mit primärer Hypertonie, die zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente erhielten, wurden untersucht. Dabei wurde bei 55 Patienten die Renin-Aktivität, bei 52 die Aldosteron-Konzentration, bei 49 die DOC-Konzentration und bei 38 die Natrium-Ausscheidung im Urin während 24 Std. bestimmt.

Bei 47 der 65 Patienten mit primärer Hypertonie wurden Renin-Aktivität, Aldosteron-Konzentration und DOC-Konzentration gleichzeitig bestimmt.

Bei 3 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wurde ein ACTH-Funktionstest durchgeführt, 3 weitere ausgewählte Patienten kontrollierte man mit einem AT-II-Funktionstest.

2.2 Funktionsteste

2.2.a) ACTH

3 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wurde im Liegen je 0,416 I.E. ACTH/pro Minute während einer Stunde infundiert. In Intervallen von 10 Minuten wurde venöses Blut entnommen. Nach Zentrifugation des mit Na-EDTA ungerinnbar gemachten Blutes wurde das Plasma abgegossen und bei minus 20^{o} C eingefroren. Danach stand es zur Renin-, DOC-

und Aldosteron-Bestimmung zur Verfügung.

2.2.b) AT-II

Bei 3 Patienten mit verschiedenen Erkrankungen wurde AT-II bis zum Blutdruckanstieg infundiert. Unmittelbar vor und nach dieser AT-II-Gabe nahm man venöses Blut ab. Die weitere Behandlung des Blutes entspricht dem ACTH-Test.

2.3 Methodik der PRA-Bestimmung

Die Bestimmung der Plasmareninaktivität erfolgt durch die radioimmunologische Bestimmung von AT-I.
Dabei wird das im Plasma vorhandene AT-I mit einem Antikörper und einer definierten Menge von radioaktiv markiertem AT-I inkubiert. Nach dem Massenwirkungsgesetz verdrängt das radioaktive AT-I das Plasma-AT-I aus seiner Bindung mit dem Antikörper in dem Maße, wie es dem Verhältnis der Konzentration von Plasma-AT-I zu der Konzentration von zugegebenem radioaktivem AT-I entspricht.
Nach Trennung der AT-I-Komplexe vom nicht gebundenen AT-I errechnet man durch Vergleich des Wertes der sich noch im Plasma befindlichen Radioaktivität mit Standardwerten die ursprüngliche AT-I-Konzentration im Plasma.

Zu 1 ml Plasma wurden zur Unterdrückung unerwünschter Enzymaktivitäten 10 µl Dimercaprol, 10 µl Hydroxychinoline und 100 µl TC-Puffer gegeben und geschüttelt.
Die eine Hälfte des Plasmas wurde 3 Std. im Wasserbad zur

Freisetzung von AT-I bei 37°C inkubiert. Die andere Hälfte wurde im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Aus ihr sollte der Leerwert von AT-I im Plasma bestimmt werden, der von der durch Inkubation gebildeten AT-I-Menge abgezogen wird.
Bei jedem Ansatz wurde eine Standardkurve mit bekannten AT-I-Werten aufgestellt.
(Standardproben mit 0,02 ng; 0,04 ng; 0,08 ng; 0,125 ng; 0,25 ng; 0,5 ng AT-I auf jeweils 0,8 ml Puffer).
Die Plasmaproben setzten sich aus 50 µl vom inkubierten Plasma und 50 µl vom gekühlten Plasma in jeweils 0,8 ml Puffer zusammen. Dann wurde in jede Probe 100 µl 125J-AT-I gegeben, danach jedem Röhrchen, ausgenommen die Leerwertprobe, 100 µl Antiserum zugegeben.
Nach kräftigem Schütteln kamen alle Röhrchen 20 - 24 Std. in den Kühlschrank bei 4°C.
Alle Probenröhrchen erfuhren grundsätzlich die gleiche Behandlung.
Mit jeweils 0,5 ml Dextrankohle wurde das nicht an Antikörper gebundene AT-I in jeder Probe adsorbiert, und durch 15 min. Zentrifugation bei 2.000 U/min der Oberstand von der Kohle getrennt.
Nach Abschütten des Oberstandes wurden nun im Scintillationszähler Oberstand und Kohlesatz von jedem Röhrchen während 1 Min. gezählt.
Durch den Leerwert erhielt man den Faktor f.
Mit Hilfe der aus den Standardproben errechneten und auf logit-log-Papier aufgetragenen Standardkurve konnte zu dem

von jeder Plasmaprobe erhaltenen Wert die PRA nach Umrechnung und Abzug der Aktivität bei $4^{o}C$ bestimmt werden.

Berechnung Faktor f aus Leerwertprobe:

S_l = Überstand (Leerwert)

C_l = Kohle (Leerwert)

$$\frac{1 - \frac{C_l}{S_l + C_l}}{\frac{C_l}{S_l + C_l}} = f$$

Berechnung des Abszissenwertes n der Serumproben bei $37^{o}C$ und $4^{o}C$ für die Standardkurve:

S_p = Überstand (Plasmaprobe)

C_p = Kohle (Plasmaprobe)

$$\frac{S_p - (C_p \times f) \times 1{,}12}{S_p + C_p} = n_{37^{o}C},\ n_{4^{o}C}$$

Zugehöriger Ordinatenwert zu $n_{37^{o}C}$ - Ordinatenwert zu $n_{4^{o}C}$

= W ng / 50 µl

Umrechnung auf 1 ml Serum unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors:

$$W \times 20 \times 1{,}1 = \text{PRA in ng/ml} \times 3 \text{ Std.}$$

2.4 Statistische Berechnung

Zur Feststellung der Signifikanz zwischen zwei Mittelwerten wurde der t-Test nach Student angewandt. Als Signifikanzschwelle wurde $p < 0{,}01$ angenommen.
Die Korrelationskoeffizienten wurden mit einem FORTRAN-Programm am Rechenzentrum der Universität Tübingen errechnet.

3. Ergebnisse

3.1 Primäre Hypertonie

3.1.a) Unterteilung durch die PRA und Häufigkeitsverteilung für Renin

55 Patienten mit essentieller Hypertonie wurden nach der Höhe ihrer Plasma-Renin-Aktivität in eine Gruppe mit normalen Reninwerten (N.R.H.) und niedrigen Reninwerten (L.R.H.) unterteilt. In der Gruppe mit L.R.H. hatten 9 Patienten eine PRA unter 0,9 ng/ml/Std.
In der Gruppe mit normaler PRA fanden sich 46 Patienten. Die Berechtigung zur Unterteilung der primären Hypertonie in die Gruppe mit niedriger Reninaktivität und normaler Reninaktivität ist umstritten. Die Häufigkeitsverteilung der Reninaktivität bei der gesamten Gruppe von 55 Patienten mit essentieller Hypertonie ist in Abbildung 1 dargestellt. Die Verteilungskurve zeigt einen breiten Gipfel und entspricht somit der Normalverteilung.

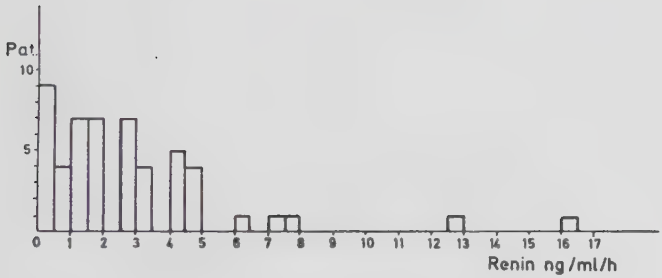

Abb. 1: Häufigkeitsverteilung der Reninaktivität bei 55 Patienten mit essentieller Hypertonie.

3.1.b) Vergleich der Hormonkonzentrationen bei primärer Hypertonie

Reninaktivität und DOC-Konzentration im Plasma wurden bei 47 Patienten mit essentieller Hypertonie verglichen. Wie Abbildung 2 zeigt, besteht eine negative Korrelation zwischen Plasma-Renin-Aktivität und DOC-Konzentration im Plasma ($r = -0{,}460$, $p < 0{,}0025$). Hohe PRA-Werte gehen mit einer niedrigen DOC-Konzentration einher, während bei hohen DOC-Werten niedrige PRA-Werte überwiegen.

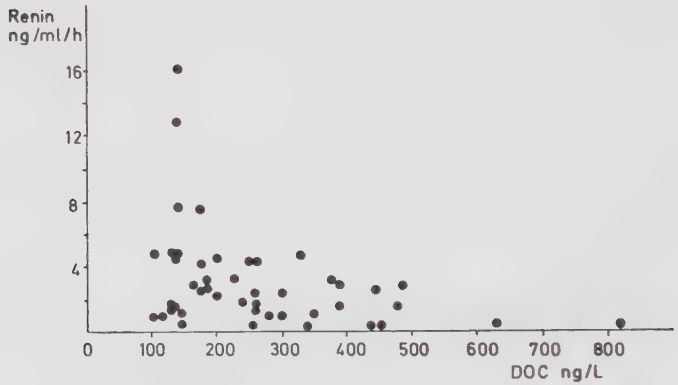

Abb. 2: Vergleich zwischen PRA und DOC-Konzentration im Plasma bei 47 Patienten mit essentieller Hypertonie.

Zwischen Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteron-Konzentration im Plasma fand sich bei 50 Patienten (Abb. 3) keine Korrelation.

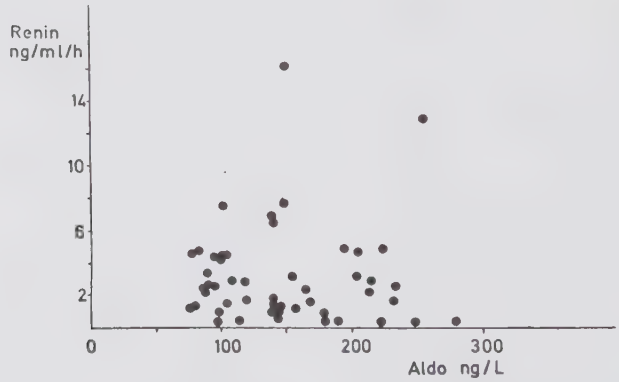

Abb. 3: Vergleich zwischen PRA und Aldosteron-Konzentration im Plasma bei 50 Patienten mit essentieller Hypertonie.

Ein Vergleich zwischen der Aldosteron- und DOC-Konzentration im Plasma ergab bei 49 Patienten keine Abhängigkeit dieser beiden Hormonkonzentrationen untereinander (Abb. 4).

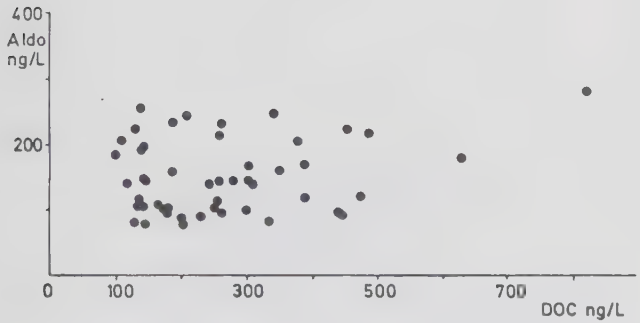

Abb. 4: Vergleich zwischen Aldosteron und DOC-Konzentration im Plasma von 49 Patienten mit essentieller Hypertonie.

3.1.c) Altersabhängigkeit der untersuchten Hormone bei primärer Hypertonie

Bei 55 Kranken wurde die Plasma-Renin-Aktivität gegenüber dem Alter aufgetragen (Abb. 5). Die niedrigsten Plasma-Renin-Aktivitäten wurden bei Patienten über 40 Jahre gemessen.

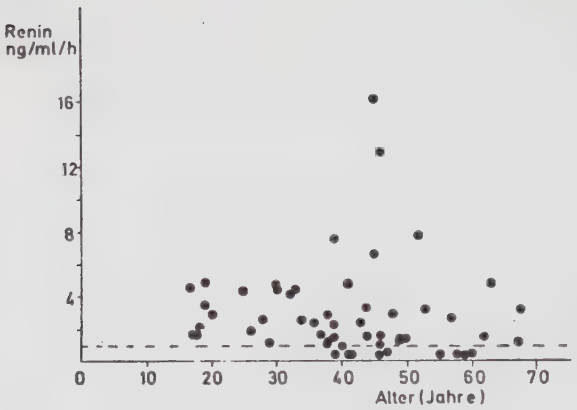

Abb. 5: Vergleich zwischen PRA und Lebensalter bei 55 essentiellen Hypertonikern.

Zwischen der DOC-Konzentration und dem Alter bestand bei 49 Untersuchten keine Korrelation (Abb. 6).

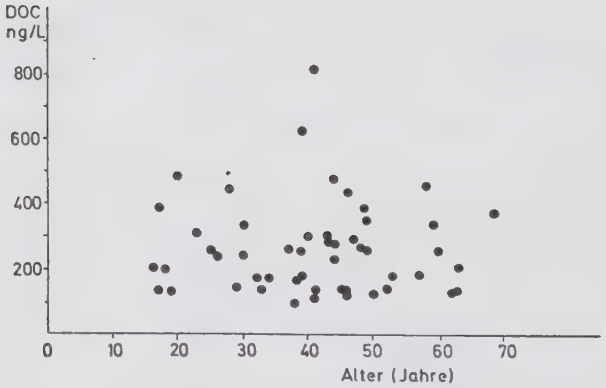

Abb. 6: Vergleich zwischen DOC-Konzentration im Plasma und Lebensalter bei 49 essentiellen Hypertonikern.

Die Aldosteronkonzentration im Plasma ließ bei 52 Kranken mit essentieller Hypertonie ebenfalls keine Altersabhängigkeit erkennen (Abb. 7).

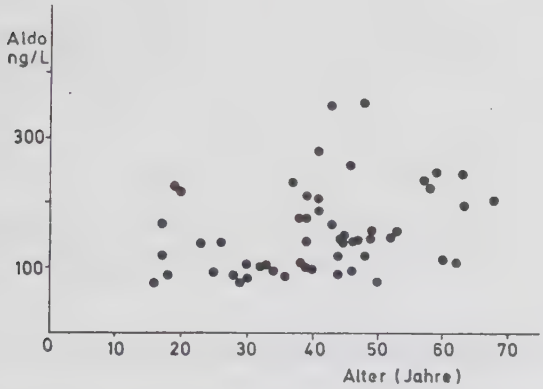

Abb. 7: Vergleich zwischen Aldosteronkonzentration im Plasma und Lebensalter bei 52 essentiellen Hypertonikern.

3.1.d) Natriumausscheidung bei primärer Hypertonie

Bei einem Teil der Patienten mit essentieller Hypertonie wurde die Natriumausscheidung über 24 Stunden unter nicht beschränkter Kost und ohne antihypertensive Medikamente oder Diuretika untersucht. Bei 38 Patienten ließ sich eine negative Korrelation zwischen Lebensalter und Natriumausscheidung in 24 Std. nachweisen ($r = -0{,}384$; $p < 0{,}01$). (Abb. 8).

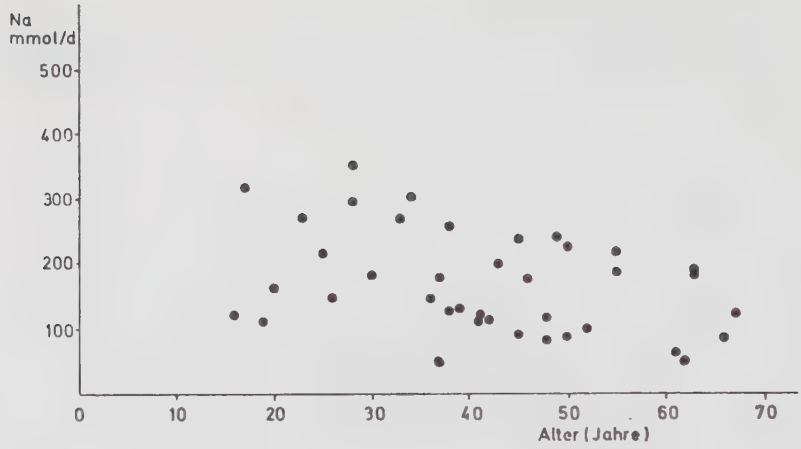

Abb. 8: Vergleich zwischen Natriumausscheidung im Urin während 24 Std. und Lebensalter.

Bei Kranken unter 35 Jahren fanden sich die höchsten Natriumwerte im Urin (im Mittel 228 ± 82,4 mval/24 Std.) (Mittelwert ± Standardabweichung). In der Gruppe der 36- bis 55jährigen betrug die Natriumausscheidung im Mittel 153 ± 61,8 mval/24 Std., bei 56- bis 70jährigen 116 ± 61,1 mval/24 Std. Zwischen Natriumausscheidung und Plasma-Renin-Aktivität ergab sich bei 27 Untersuchten keine Korrelation, ebenso ergab sich keine Korrelation zwischen der Natriumausscheidung im Urin und der Aldosteronkonzentration im Plasma von 24 Kranken. Zwischen Natriumausscheidung und DOC-Konzentration im Plasma war bei 21 Patienten mit essentieller Hypertonie ebenfalls keine Korrelation nachzuweisen.

3.1.e) Mittelwerte der untersuchten Hormone

Für die Berechnung der Mittelwerte der Hormonkonzentrationen von N.R.H. und L.R.H. wurden nur diejenigen 47 Patienten mit primärer Hypertonie herangezogen, bei denen PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma gleichzeitig bestimmt wurden.

Bei Normal-Renin-Hypertonie: die durchschnittliche PRA betrug bei 39 Patienten 3,50 $\pm$ 3,10 ng/ml/Std.
Der Mittelwert der Aldosteronkonzentration in dieser Gruppe betrug 141,4 $\pm$ 51,2 ng/l, die DOC-Konzentration 231,6 $\pm$ 104,7 ng/l. Aldosteron, Plasma-Renin-Aktivität und DOC unterscheiden sich damit nicht signifikant von Gesunden.

Bei Low-Renin-Hypertonie: 8 Patienten hatten eine durchschnittliche Plasma-Renin-Aktivität von 0,38 $\pm$ 0,07 ng/ml/Std. Die DOC-Konzentration betrug in dieser Gruppe 422,5 $\pm$ 216,6 ng/l, d.h. der Mittelwert ist in dieser Gruppe gegenüber der Gruppe mit normaler Renin-Aktivität signifikant erhöht ($p < 0,01$). Die Aldosteronkonzentration im Plasma unterscheidet sich mit einem Mittelwert von 184,4 $\pm$ 64,5 ng/l nicht signifikant vom Mittelwert der Normal-Renin-Hypertonie.

3.2 Funktionsteste

3.2.a) ACTH

Bei dem Patienten R.S. (Abb. 9) mit Verdacht auf Morbus Cushing - er hat ein pathologisch erhöhtes ACTH-Tagesprofil und erhöhtes Plasmacortisol - fällt die PRA während der ersten 10 Min. ab und behält den niedrigen Wert mit Oszillationen bis zum Schluß bei. Die Endkonzentration nach der einstündigen Betrachtung ist kleiner als die Hälfte der Anfangskonzentration. Im Gegensatz dazu ist der Aldosteronspiegel im Plasma nach 60 Min. gegenüber dem Ausgangswert leicht erhöht. Die DOC-Konzentration bleibt bis auf geringe Abweichungen konstant.

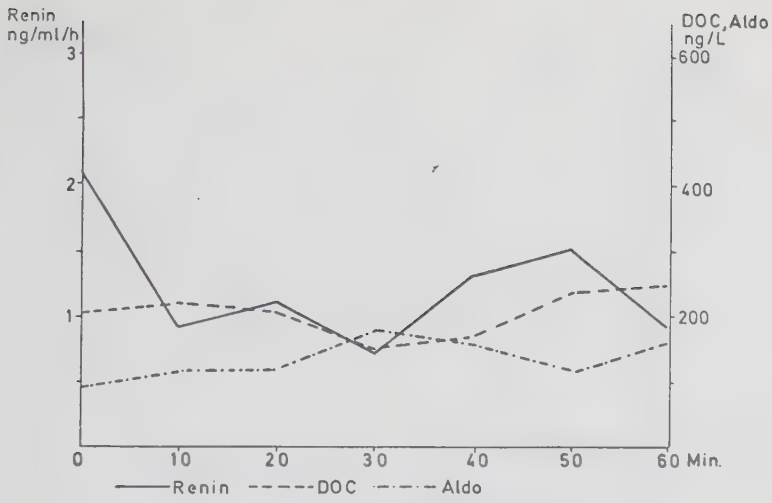

Abb. 9: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma während 60 Min. bei einem Patienten mit Verdacht auf M. Cushing während ACTH-Infusion (0,416 I.E. ACTH/min).

Die Patientin E.M. (Abb. 10) mit leichter sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Plasmacortisol erniedrigt) zeigt wie R.S. einen Abfall der PRA in der Anfangsphase. Die Konzentration am Testende ist auf rund 50 % des Anfangswertes abgesunken. Der Aldosteronspiegel steigt während der 60min. Betrachtung auf ein Mehrfaches der sonst üblichen Plasmanormalkonzentrationen (150 - 200 ng/l) an. Ebenfalls auf einem überdurchschnittlich hohen Wert liegt die DOC-Konzentration nach einem starken Anstieg während der ersten 10 Min. Der Endwert ist gegenüber dem Ausgangswert erhöht.

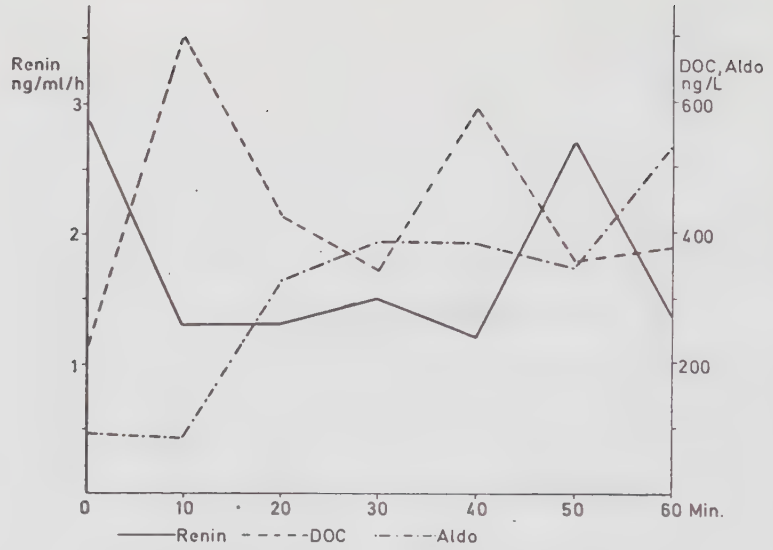

Abb. 10: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma während 60 Min. bei einer Patientin mit leichter sekundärer NNR-Insuffizienz während ACTH-Infusion (0,416 I.E. ACTH/min).

Die Patientin M.H. (Abb. 11) leidet an Panhypopituitarismus mit beginnender sekundärer Nebennierenrinden-Insuffizienz (Cortisol spricht im ACTH-Test zu wenig an). Der Reninspiegel ist hier während des ganzen Tests sehr niedrig; ein leichtes Absinken der sonst gleichbleibenden Werte ist in dem Zeitraum sichtbar, in welchem der DOC-Plasmaspiegel einen deutlich positiven Spike aufweist. Der DOC-Endwert ist doppelt so hoch wie der Anfangswert. Die Aldosteronkonzentration bleibt konstant auf einem durchschnittlich hohen Wert.

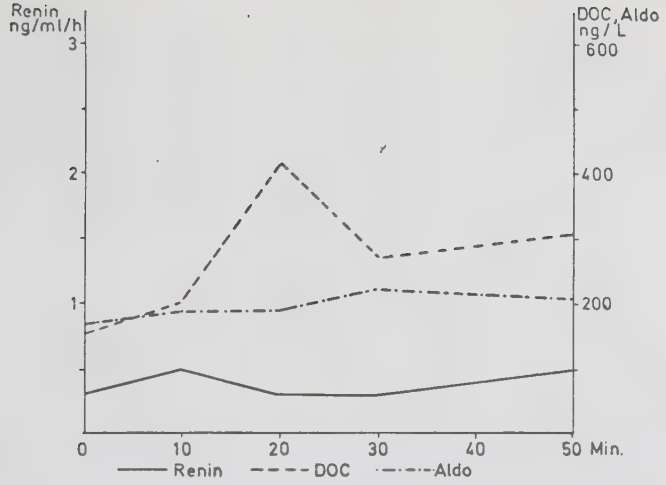

Abb. 11: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma während 60 Min. bei einer Patientin mit Panhypopituitarismus mit beginnender sekundärer NNR-Insuffizienz während ACTH-Infusion (0,416 I.E. ACTH/min).

3.2.b) AT-II

Die Patientin E.H. (Abb. 12) mit Morbus Addison hat nach AT-II-Infusion einen starken Abfall ihrer PRA auf einen unterdurchschnittlich niedrigen Wert. Aldosteron und DOC steigen an.

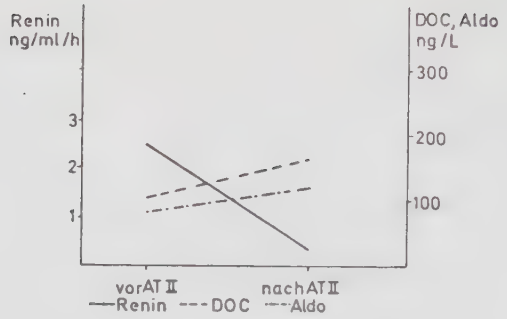

Abb. 12: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma vor und nach AT-II-Infusion bei einer Patientin mit Morbus Addison.

Bei dem essentiellen Hypertoniker B.B. (Abb. 13) ist ebenfalls ein leichter Abfall der PRA und ein Anstieg von Aldosteron und DOC zu beobachten.

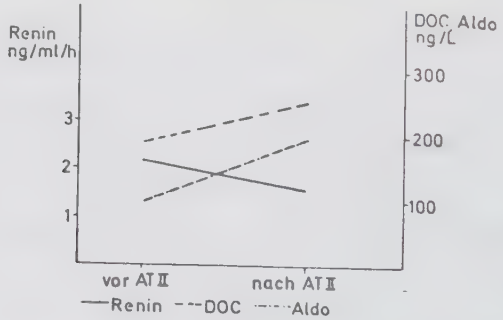

Abb. 13: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma vor und nach AT-II-Infusion bei einem Patienten mit essentieller Hypertonie.

Der Patient A.S. (Abb. 14) hat eine einseitige Nierenarterienstenose (NAST). Die PRA fällt nach AT-II-Gabe von einem sehr hohen Ausgangswert stark ab. Aldosteron im Plasma steigt nur minimal an, DOC fällt ab.

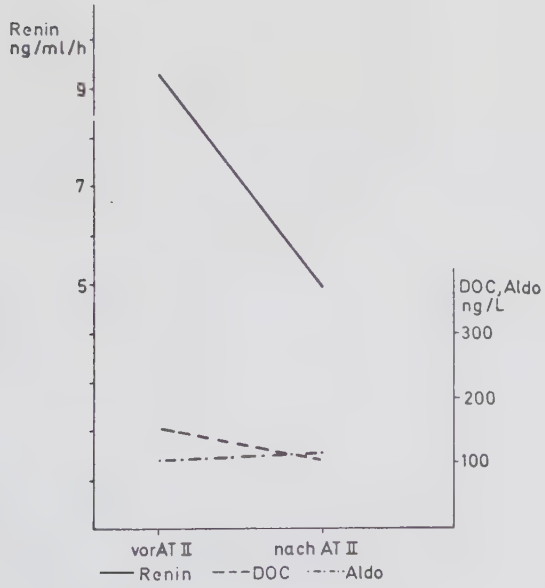

Abb. 14: Simultane Messung von PRA, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma vor und nach AT-II-Infusion bei einem Patienten mit einseitiger NAST.

3.3 Renin-, DOC- und Aldosteron-Normalwerte

Sechs gesunde Personen hatten eine durchschnittliche PRA von 2,70 ± 0,85 ng/ml/Std. Sechs weitere Gesunde hatten im Durchschnitt eine DOC-Konzentration von 152 ± 83,5 ng/l. Die Aldosteronwerte von 35 gesunden Personen (Durchschnitt 154 ± 57 ng/l) wurden aus der Arbeit von F. Klumpp et al(30) übernommen.

Die Werte der Normalpersonen sowie die Aldosteron- und DOC-Werte der 65 Patienten mit primärer Hypertonie wurden freundlicherweise von Frau Prof. Dr. R. Rössler zur Verfügung gestellt. Sie wurden durch radioimmunologischen Ansatz bestimmt.

4. Diskussion

4.1 Primäre Hypertonie

Eine natürliche Aufteilung der primären Hypertoniker in N.R.H. und L.R.H. wäre gegeben, wenn die Häufigkeitsverteilungskurve für PRA zwei Gipfel aufweisen würde, einen im Low-Renin-Bereich und einen im Normal-Renin-Bereich. Die Verteilungskurve der Renin-Aktivität von 55 primären Hypertonikern dieser Arbeit zeigt einen breiten Gipfel und entspricht somit der Normalverteilung.
Von zwei weiteren Arbeitsgruppen (21, 1) wurden ebenfalls eindeutig eingipfelige Verteilungskurven für PRA gefunden. Die Trennung der primären Hypertoniker in N.R.H. und L.R.H. aufgrund der Reninwerte scheint deshalb willkürlich zu sein.

Andererseits weisen essentielle Hypertoniker mit niedrigen Reninwerten, eben L.R.H., einige Besonderheiten auf, die doch zu einer separaten Stellung dieser Patienten unter den primären Hypertonikern berechtigen.

Es fällt auf, daß bei L.R.H. der Aldosteronspiegel normal oder sogar erniedrigt ist (9, 30, 8), d.h. daß die geringe Reninkonzentration bei L.R.H. nicht wie beim Conn-Syndrom oder anderen Zuständen mit vermehrter Aldosteronproduktion durch einen hohen Aldosteronspiegel bedingt ist.

Auch in dieser Arbeit unterscheidet sich der Aldosteronwert bei L.R.H. nicht signifikant vom Mittelwert bei N.R.H. bzw. vom Mittelwert bei Gesunden.

Außerdem ist bei L.R.H. die Reagibilität der PRA auf kochsalzarme Diät oder Blutdruckabfall vermindert (14, 29). Unterschiede zwischen L.R.H. und N.R.H. wurden von einigen Autoren auch darin beobachtet, daß sich bei der ersten Gruppe der Blutdruck mit Spironolacton senken ließ, während bei der zweiten dieses Medikament ohne Wirkung blieb (8, 26). Eine Arbeitsgruppe (30) beseitigte bei L.R.H. den Hochdruck mit Aminoglutethimid, bei N.R.H. war dieses Mittel erfolglos. Eine Erklärung dieser besonderen Faktoren bei L.R.H. könnte eine vermehrte DOC-Sekretion der Nebennierenrinde bei diesen Patienten sein.

Der hier gefundene durchschnittliche DOC-Spiegel bei L.R.H. ist signifikant höher ($p < 0{,}01$) als bei N.R.H. bzw. bei Gesunden. Die DOC-Mittelwerte bei N.R.H. und bei Gesunden unterscheiden sich nicht signifikant.

In der Literatur wird auch noch von anderen Arbeitsgruppen, wie Brown und Ferris (7), Streeten (27), Melby (19) und Kahn (16) signifikant erhöhtes DOC bei L.R.H. beschrieben. Oddie (20) fand bei essentiellen Hypertonikern einen gegenüber Normalpersonen erhöhten, wenn auch nicht signifikant unterschiedlichen DOC-Mittelwert. In den Arbeiten von

Crane (9) und Woods (30) war DOC bei L.R.H. dagegen nicht erhöht.

Da DOC wie Aldosteron mineralocorticoide Wirkung hat, sollte bei L.R.H. trotz normalem Aldosteron durch einen erhöhten DOC-Spiegel der Extrazellulärraum vergrößert und die Menge an austauschbarem Natrium vermehrt sein. Jose und Kaplan (15, 14) geben bei L.R.H. einen gegenüber N.R.H. vergrößerten Extrazellulärraum an, Woods und Liddle (30) beschreiben bei L.R.H. eine signifikant vermehrte Gesamtnatriummenge. Bei Padfield (21) ist das austauschbare Natrium von L.R.H. gegenüber N.R.H. leicht erhöht, der Unterschied ist jedoch nicht signifikant. Andere Autoren dagegen fanden keine Unterschiede zwischen L.R.H. und N.R.H. bezüglich Extrazellulärraum (22) und austauschbarem Natrium (18, 11).

Für eine DOC-Beteiligung bei L.R.H. bzw. eine gegenseitige Abhängigkeit von Renin und DOC bei allen primären Hypertonikern spricht die negative Korrelation dieser beiden Komponenten in Abb. 2. Würde diese Korrelation nur auf der physiologischen, Natrium-retinierenden Wirkung von DOC beruhen, so wäre eine noch deutlichere Abhängigkeit zwischen Renin und dem stärkeren Mineralocorticoid Aldosteron zu erwarten. Eine Korrelation zwischen Renin und Aldosteron ist jedoch bei primären Hypertonikern, wie Abb. 3 zeigt, nicht vorhanden. Man könnte deshalb vermuten, daß bei primären Hypertonikern erhöhtes DOC auf die Reninbildung

im juxtaglomerulären Apparat neben seinem mineralocorticoiden Effekt auch noch direkt hemmend wirkt.

In der Literatur wird bei essentiellen Hypertonikern eine Abnahme der PRA mit zunehmendem Alter beschrieben (9). Auch in dieser Arbeit ist diese Tatsache aus Abb. 5 dadurch ersichtlich, daß die niedrigsten Reninwerte bei Patienten über 40 Jahre auftreten. Durch die Korrelation zwischen Renin und DOC sollte mit zunehmendem Alter die DOC-Konzentration ansteigen. Ein solcher Anstieg ist in Abb. 6 nicht deutlich zu erkennen.

Die Abnahme der in 24 Std. ausgeschiedenen Natriummenge bei primären Hypertonikern mit zunehmendem Alter (Abb. 8) beruht sicher auf einer sich mit dem Alter ändernden Eßgewohnheit. Ältere Menschen haben durchschnittlich einen geringeren Kalorienverbrauch als jüngere. Sie nehmen deshalb durch geringere Eßmengen weniger Kochsalz auf und scheiden dadurch auch weniger aus. Es könnte aber außerdem eine sich mit dem Alter ändernde Nierenfunktion eine Rolle spielen.

4.2 Funktionsteste

4.2.a) ACTH

ACTH wirkt hauptsächlich auf die inneren zwei Schichten der Nebennierenrinde, es wird vermehrt Cortisol und DOC ausgeschüttet. Der Bildungsort des Aldosterons, die Zona glomerulosa, wird hauptsächlich durch das Renin-Angiotensin-System

zur Sekretsynthese angeregt. Daneben hat aber auch noch ACTH einen stimulierenden Einfluß auf die Aldosteronsekretion (23). Unter den Stimulationstesten bei ACTH-Infusion von 25 I.E. während einer Stunde ist deshalb erwartungsgemäß in allen 3 Fällen ein mehr oder weniger starker Anstieg von DOC und Aldosteron im Serum zu beobachten. Durch die natriumretinierende Wirkung von Aldosteron und DOC fällt wie erwartet der Reninspiegel in Abb. 9 und 10 nach ACTH-Gabe ab. In Abb. 11 ist der Reninspiegel schon so niedrig, daß ein Abfall wie in Abb. 9 und 10 nicht möglich ist.

Während normalerweise die Reninausschüttung über die physiologische Wirkung von Aldosteron beeinflußt wird (Abb. 9), hat bei sehr hohen DOC-Werten (Abb. 10, 11) dieses schwächer wirksame Mineralocorticoid für Renin wahrscheinlich die größere Bedeutung, wie die entgegengesetzten Kurvenverläufe von PRA und DOC in diesen beiden Fällen vermuten lassen.

4.2.b) AT-II

Im Plasma wird Angiotensinogen durch Renin in AT-I umgewandelt, daraus geht unter Mitwirkung von Converting-Enzyme AT-II hervor. Dieses ist eine stark blutdrucksteigernde Substanz, außerdem ist es der hauptsächliche Stimulator für die Aldosteronfreisetzung aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde. AT-II wirkt direkt (4) und über Aldosteron indirekt hemmend auf die Reninproduktion.

Wie erwartet, zeigte sich deshalb in allen drei AT-II-Funktionstesten ein Abfall der PRA und ein Anstieg des Aldosteronspiegels. Bei 2 der 3 Patienten war außerdem ein deutlicher Anstieg der DOC-Konzentration zu sehen. In der Literatur wurde von einer Arbeitsgruppe (20) eine Erhöhung der DOC-Konzentration nach AT-II-Infusion nicht vorgefunden. Es wurde hier jedoch im Gegensatz zu dieser Arbeit mit geringeren (subpressorischen) Dosen experimentiert.

Bei der Patientin E.H. ist der M. Addison wegen der guten Reagibilität von Aldosteron und DOC auf AT-II nicht stark ausgeprägt. Der hohe Reninwert bei A.S. ist durch die Nierenarterienstenose bedingt. Nicht zum Normalbild einer NAST paßt jedoch der relativ niedrige Aldosteronwert vor Stimulation bzw. der geringe Anstieg des Aldosterons nach Stimulation.

5. Zusammenfassung

65 primäre Hypertoniker wurden auf ihre Renin-Aktivität, Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma sowie auf ihre Natriumausscheidung im Urin während 24 Std. untersucht. Die Häufigkeitsverteilungskurve für die Reninaktivität bei 55 Kranken entsprach der Normalverteilung, was gegen eine natürliche Trennung der primären Hypertoniker in N.R.H. und L.R.H. sprechen würde.

Bei 55 primären Hypertonikern wurde die PRA gegenüber dem Alter aufgetragen. Die niedrigsten Renin-Aktivitäten wurden bei Patienten über 40 Jahren gemessen. Zwischen DOC-Konzentration und Lebensalter bestand bei 49 Untersuchten keine Korrelation, ebenfalls ließ die Aldosteronkonzentration bei 52 Kranken mit primärer Hypertonie keine Altersabhängigkeit erkennen.

Ein Vergleich zwischen Renin-Aktivität und DOC-Konzentration im Plasma von 47 essentiellen Hypertonikern ergab eine negative Korrelation dieser beiden Hormone ($r = -0{,}460$; $p < 0{,}0025$). Vergleiche zwischen PRA und Aldosteronkonzentration bei 50 Patienten und Vergleiche zwischen Aldosteronkonzentration und DOC-Konzentration im Plasma von 49 Untersuchten ergaben keine Abhängigkeiten dieser Hormonkonzentrationen untereinander.

Bei der Bestimmung der Natriummenge im Urin während 24 Std. bei 38 Patienten mit primärer Hypertonie zeigte sich mit zunehmendem Lebensalter eine Abnahme der Natriumausscheidung (negative Korrelation mit $r = -0,384$; $p < 0,01$). Zwischen Natriumausscheidung und PRA bzw. Aldosteronkonzentration bzw. DOC-Konzentration ergab sich keine Korrelation.

Bei 9 Patienten mit L.R.H. war der DOC-Mittelwert mit 422,5 $\pm$ 216,6 ng/l gegenüber 39 Patienten mit N.R.H. mit 231,6 $\pm$ 104,7 ng/l und gegenüber Gesunden mit 152,2 $\pm$ 83,5 ng/l signifikant erhöht ($p < 0,01$). Der Unterschied des DOC-Durchschnitts von N.R.H. und Gesunden war nicht signifikant. Ebenfalls nicht signifikant unterschieden sich die Aldosteronwerte von L.R.H. (184,4 $\pm$ 64,5 ng/l) und N.R.H. (141,4 $\pm$ 51,2 ng/l) bzw. Gesunden (154 $\pm$ 57 ng/l). Die mittlere Reninkonzentration war bei L.R.H. (0,38 $\pm$ 0,07 ng/ml/Std.) niedriger, bei N.R.H. (3,50 $\pm$ 3,10 ng/ml/Std.) höher als bei Normalpersonen (2,70 $\pm$ 0,85 ng/ml/Std.).

6. Literatur-Verzeichnis

(1) Aurell, M., Petterson, M., Berglund G.: Renin-angiotensin system in essential hypertension. Lancet II, 342 - 345 (1975).

(2) Bickerton, R.K., Buckley, J.P.: Evidence for a central mechnism in angiotensin induced hypertension. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 106: 834 - 836 (1961).

(3) Biglieri, E.G., Schambelan, M., Slaton, P.E. jr.: Effect of adrenocorticotropin on desoxycorticosterone, corticosterone and aldosterone excretion. J. Clin. Endocr. 29: 1090 - 1101 (1969).

(4) Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Denton, D.A., et al: Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. Am. J. Physiol. 220: 1309 - 1315 (1971).

(5) Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Denton, D.A., Goding, J.R., Wintour, E.M., and Wright, R.D.: The control of aldosterone secretion. Rec. Progr. Horm. Res. 19, 311 - 383 (1963).

(6) Blair-West, J.R., Coghland, J.P., Denton, D.A., Funder, J.W., Scoggins, B.A., and Wright, R.D.: The effect of adrenal arterial infusion of hypertonic $NaHCO_3$ - solution on aldosterone secretion in sodium deficient sheep. Acta Endocr. (Kbh.) 66, 448 - 461 (1971).

(7) Brown, J.J., Ferris, J.B., Fraser, R., Lever, A.F., Love, D.R., Robertson, J.I.S., Wilson, A.: Apparently isolated excess of deoxycorticosterone in hypertension. Lancet II, 243 - 247 (1972).

(8) Carey, R.M., Douglas, J.G., Schweikert, R., Liddle, G.W.: The syndrome of essential hypertension and suppressed plasma renin activity. Arch. intern. Med. 130: 849 - 854 (1972).

(9) Crane, M.G., Harris, J.J., Johns, V.J., jr.: Hyporeninemic hypertension. Am. J. Med. 52, 457 - 466 (1972).

(10) Di Bona, G.F.: Effect of mannitol diuresis and ureteral occlusion on distal tubular reabsorption. Am. J. Physiol. 221, 511 - 514 (1971).

(11) Distler, A., Keim, H.J., Phillip, T., Phillippi, A., Walter, U., Werner, E., Wolff, H.P.: Low renin hypertension. Evidence for mineralocorticoid excess?
In Hypertension (A. Distler and H.P. Wolff, Editors), P. 123 - 130, Symposium Mainz 1973, G. Thieme: Stuttgart 1974.

(12) Edelman, R., Hartroft, P.M.: Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent - antibody technique. Circ. Res. 9, 1069 - 1077 (1961).

(13) Johnson, J.A., Davis, J.O., Witty, R.T.: Effect of catecholamines and renal nerve stimulation on renin release in the nonfiltering kidney. Circ. Res. 29, 646 - 653 (1971).

(14) Jose, A., Crout, J.R., Kaplan, N.M.: Suppressed plasma renin activity in essential hypertension. Roles of plasma volume, blood pressure and sympathetic nervous system.
Ann. intern. Med. 72, 9 - 16 (1970).

(15) Jose, A., Kaplan, N.M.: Plasma renin activity in the diagnosis of primary aldosteronism: failure to distinguish primary aldosteronism from essential hypertension.
Arch. intern. Med. 123, 141 - 146 (1969).

(16) Kahn, M., Melby, J.C., Jacobs, D.R.: Isolated desoxycorticosterone (DOC) excess: A unique syndrome simulating hyperaldosteronism with marked fluid retention.
Clin. Res. 14, 282 (1966)

(17) Klumpp, F., Rössler, R., Klaus, D.: Radioimmunologische Besteimmung von Aldosteron im Plasma.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12, 128 - 133 (1974).

(18) Lebel, M., Schalekamp, M.A., Beevers, D.G., Brown, D.G., Davies, D.L., Fraser, R., Kremer, D., Lever, A.F., Morton, J.J., Robertson, J.I.S., Tree, M., Wilson, A.: Sodium and the renin-angiotensin system in essential hypertension and mineralocorticoid excess.
Lancet II, 308 - 309 (1974).

(19) Melby, J.C., Dale, S.K., Wilson, T.S.: 18-hydroxy-deoxycorticosterone in human hypertension. Circ. Res. 29, Suppl. II, 143 - 150 (1971).

(20) Oddie, C.J., Coghlan, J.P., Scoggins, B.A.: Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultaneous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11 - deoxycortisol. J. Clin. Endocr. Metab. 34, 1039 - 1054 (1972).

(21) Padfield, P.L., Beevers, D.G., Brown, J.J., Davies, D.L., Lever, A.F., Robertson, J.I.S., Schalekamp, M.A.D., Tree, M.: Is low-renin-hypertension a stage in the development of essential hypertension or a diagnostic entity? Lancet I, 548 - 550 (1975).

(22) Schalekamp, M.A., Lebel, M., Beevers, D.G., Fraser, R., Kolsters, G., Birkenhäger, W.H.: Body-fluid volume in low-renin hypertension. Lancet II, 310 - 311 (1974).

(23) Schambelan, M., Biglieri, M. and E.G.: Deoxycorticosterone production and regulation in man. J. Clin. Endocr. Metab. 34, 695 - 703 (1972).

(24) Shade, R.E., Davis, J.O., Johnson, J.A. et al: Effects of renal arterial infusion of sodium and potassium on renin secretion in the dog. Circ. Res. 31, 719 - 727 (1972).

(25) Shade, R.E., Grim, C.E.: Suppression of renin by small amounts of DOCA in normal man. J. Clin. Endocr. Metab. 40, 652 - 658 (1975).

(26) Spark, R.F., Melby, J.C.: Hypertension and low plasma renin activity: Presumptive evidence for mineralocorticoid excess. Ann. intern. Med. 75, 831 - 836 (1971).

(27) Streeten, D.H.P., Schletter, F.E., Clift, G.V., Stevenson, C.T., Dalakos, T.G.: Studies of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and in normal subjects. Am. J. Med. 46, 844 - 861 (1969).

(28) Thurau, K.: Renal hemodynamics. Am. J. Med. 36, 698 - 719 (1964).

(29) Weinberger, M.H., Dowdy, A.J., Nokes, G.W. et al: Plasma renin activity and aldosterone secretion in hypertensive patients during high and low sodium intake and administration of diuretics. J. Clin. Endocr. Metab. 28, 359 - 371 (1968).

(30) Woods, J.W., Hill, C., Liddle, G.W., Stant, E.G., Michelakis, A.M., Brill, A.B.: Effect of adrenal inhibitor in hypertensive patients with suppressed renin.
Arch. intern. Med. 123, 366 - 370 (1969).

Für die Überlassung des Themas, die wertvollen Anregungen und großzügige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit danke ich Frau Prof. Dr. R. Rössler herzlich.

Den Mitarbeitern der Medizinischen Poliklinik danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Lebenslauf

Am 23. November 1951 wurde ich, Martin Hartlieb, als Sohn des Erwin Hartlieb und seiner Ehefrau Ruth, geb. Neef, in Neuffen geboren. Von 1958 - 1962 besuchte ich die Volksschule in Neuffen, anschließend das Gymnasium in Nürtingen, wo ich am 9. 6. 1971 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1972 begann ich in Tübingen mit dem Medizinstudium. Den 1. Abschnitt der ärztlichen Prüfung legte ich am 29. 8. 1975 ab, den 2. Abschnitt am 26. 8. 1977, den 3. Abschnitt am 20. 10. 1978 an der Universität Tübingen.